

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ**

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

**CHUYÊN ĐỀ NỘI NỘI TIẾT VÀ CHUYỂN HÓA
RỐI LOẠN LIPID MÁU**

**SV LÊ THỊ HOÀI TÂM
LỚP CK2 NỘI NINH THUẬN**

HUẾ - 2018

MỤC LỤC

I. ĐẠI CƯƠNG	1
II. VAI TRÒ CỦA CÁC THÀNH PHẦN LIPID, LIPOPROTEIN VÀ APOPROTEIN TRONG HỆ THỐNG TUẦN HOÀN	1
1. Vai trò và các thành phần lipid.....	1
2. Phân loại lipid.....	1
3. Thành phần và cấu trúc của lipoprotein	2
4. Phân loại lipoprotein.....	4
5. Chuyển hóa lipoprotein	5
6. Lipoprotein và xơ vữa động mạch.....	8
7. Sinh lý bệnh học của xơ vữa động mạch.....	9
III. PHÂN LOẠI RỐI LOẠN LIPID MÁU	9
IV. ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU.....	15

KÝ HIỆU VIẾT TẮT

ACAT	Acyl CoA cholesterol acyl transferase
Apo	Apolipoprotein
ALT	Alanin transaminase
AST	Aspartat transaminase
BMI	Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
BMV	Bệnh mạch vành
BN	Bệnh nhân
BT	Bình thường
CM	Chylomicron
CT	Cholesterol toàn phần
HA	Huyết áp
HATT	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
Hb	Hemoglobin
HDL-C	Lipoprotein tỉ trọng cao (High density lipoprotein - Cholesterol)
HMG-CoA reductase	β hydroxy - β methyl - glutaryl CoA- reductase
HTGL	Hepatic - triglycerid lipase
NCEP	National Cholesterol Education Program (Chương trình giáo dục Quốc gia về Cholesterol)
IDL-C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng trung gian (Intermediate density lipoprotein - Cholesterol)
LCAT	Lecithin cholesterol acyl transferase

LDL -C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng thấp (Low density lipoprotein - Cholesterol)
Lp (a)	Lipoprotein a
LP	Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipase
RLLPM	Rối loạn lipid máu
THA	Tăng huyết áp
TG	Triglycerid
VLDL-C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng rất thấp (Very low density Lipoprotein - Cholesterol)
VXĐM	Vữa xơ động mạch.
YTNC	Yếu tố nguy cơ

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Đặc điểm của các lipoprotein chính trong huyết tương	4
Bảng 2.2. Phân loại rối loạn lipid, lipoprotein máu theo Fredrickson	10
Bảng 3.1. Rối loạn lipid máu thứ phát	12
Bảng 3.2. Tăng lipid máu tiên phát	12
Bảng 4.1. Phân loại nồng độ cholesterol máu.....	15
Bảng 4.2. Khuyến cáo ATP III- NCEP Hoa Kỳ năm 2004	16
Bảng 4.3. Khuyến cáo điều trị RLLPM theo mức độ LDL- C	17
Bảng 4.4. Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành	17
Bảng 4.5. Một số thuốc thường dùng trong điều trị RLLPM	23
Bảng 4.6. Mẫu thực đơn cho bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid máu	25
Bảng 4.7. Bảng hàm lượng cholesterol trong một số thực phẩm	26

DANH MỤC HÌNH

Hình 2.1. Hình ảnh cấu trúc lipoprotein.....	3
Hình 2.2. Thành phần của các lipoprotein trong huyết tương	3
Hình 2.3. Quá trình chuyển hoá lipoprotein bình thường.....	5
Hình 2.4. Chuyển hoá lipoprotein nội và ngoại sinh	6
Hình 2.5. Chuyển hoá HDL và vận chuyển cholesterol	8

I. ĐẠI CƯƠNG

Rối loạn lipid máu (RLLPM) là yếu tố quan trọng cho việc hình thành và phát triển của bệnh vữa xơ động mạch (VXĐM), bệnh động mạch vành (ĐMV), động mạch não... Vữa xơ động mạch gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng, đe dọa tính mạng như: tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não.... Bệnh vữa xơ động mạch và động mạch vành là nguyên nhân chính gây tử vong ở các nước phát triển và tỷ lệ tử vong ngày một gia tăng.

Ở Mỹ, hàng năm có khoảng 1 triệu người chết về bệnh lý tim mạch, trong đó tử vong liên quan tới VXĐM chiếm 42,6%. Ở Pháp, mỗi năm có khoảng 10.000 ca nhồi máu cơ tim và 50.000 ca tử vong liên quan đến VXĐM. Theo số liệu của Tổ chức Y tế thế giới, năm 2010, Việt Nam có người tử vong do bệnh ĐMV (khoảng 300 người tử vong do bệnh này mỗi ngày) và dự báo đến năm 2020, các bệnh tim mạch, đặc biệt là VXĐM sẽ trở thành nguyên nhân hàng đầu gánh nặng bệnh tật trên toàn thế giới.

II. VAI TRÒ CỦA CÁC THÀNH PHẦN LIPID, LIPOPROTEIN VÀ APOPROTEIN TRONG HỆ THỐNG TUẦN HOÀN

1. Vai trò và các thành phần lipid:

Lipid là thành phần quan trọng của màng tế bào. Lipid không tan trong nước nên để tuần hoàn được trong huyết tương và hệ bạch huyết, chúng phải kết hợp với protein đặc hiệu tạo thành phức hợp lipoprotein.

Lipid là những sản phẩm ngưng tụ của các acid béo với alcol. Ngoài ra, lipid là danh từ chỉ dùng cho acid béo, cholesterol tự do và cholesterol este.

Trong cơ thể, lipid tồn tại dưới 3 dạng:

+ Cấu trúc: có trong tất cả các mô, tham gia cấu tạo màng tế bào, thành phần là các loại lipid phức tạp, phổ biến là phospholipid.

+ Dự trữ: tạo nên lớp mỡ dưới da thành phần chủ yếu là triglycerid (TG).

+ Lưu hành: gồm phospholipid (PL), triglycerid (TG), cholesterol tự do (FC), cholesterol este (CE) và acid béo tự do.

Các loại lipid máu theo kích thước:

- Chylomicron vi dưỡng chấp chứa triglycerid

- VLDL (very low density lipoprotein)

- LDL (low density lipoprotein)

- HDL (high density lipoprotein)

Các chất lipid được xác định về phương diện vật lý bởi tính chất không hòa tan được trong nước, chỉ hòa tan trong các dung môi hữu cơ, về phương diện hóa học bởi sự kết hợp cơ bản giữa 1 alcohol (glycerol, sterol mà chất quan trọng nhất là cholesterol...) và 1 acid béo (bão hòa hoặc không bão hòa) nhờ có liên kết ester; sự kết hợp này cho các lipid đơn giản hoặc mỡ trung tính, nếu kết hợp thêm với acid phosphoric, các base amin, các loại đường thì cho các lipid phức tạp.

2. Phân loại lipid

a) Lipid đơn giản:

- Glycerid: là ester của glycerol và acid béo. Có 3 loại glycerid: monoglycerid, diglycerid và triglycerid. Monoglycerid và diglycerid có trong cơ thể với nồng độ rất thấp trừ ở niêm mạc ruột, monoglycerid là dạng hấp thu vào trong cơ thể của triglycerid từ thức ăn được thủy phân; triglycerid có nhiều hơn, chiếm khoảng 95% của tổ chức mỡ, khoảng 30% lipid của gan, 10% của máu.

- Sterid: là este của sterol và acid béo, trong cơ thể cholesterol este hóa là dạng vận chuyển các acid béo quan trọng trong máu

- Cerid: là este của các acid béo chuỗi dài với các alcohol mạch thẳng có trọng lượng phân tử cao, cerid là thành phần cấu tạo của sáp ong, sáp thực vật hoặc là dạng dự trữ một số thực vật, có vai trò bảo vệ các tổ chức, không có vai trò chuyển hóa quan trọng.

b) Lipid phức tạp:

Về thành phần cấu tạo, ngoài acid béo và alcohol còn có những chất khác chứa nito, phospho, lưu huỳnh, ose, protein...

Có 3 loại chính căn cứ và nhân cơ bản:

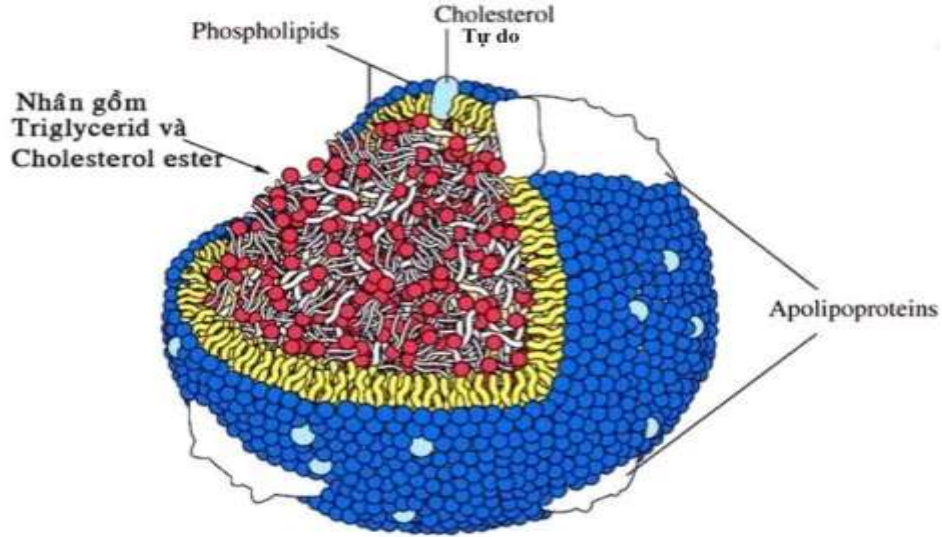
- Loại có nhân là acid phosphatidic: các glycerophosphoaminolipid như Lecithin có nhiều trong lòng đỏ trứng, Cephalin và phosphatidyl serin có nhiều trong não...

- Loại có nhân là phosphatidyl-Inositol có nhiều trong tế bào, tổ chức động vật (gan, não), thực vật (lạc, đậu tương)

- Loại có nhân là sphingosin: các sphingolipid như ceramid, sphingomyelin, cerebosid, gangliosid, sulfatid... có trong tổ chức thần kinh, não, võng mô, hạch, từ phospholipid để chỉ các lipid phức tạp có chứa acid phosphoric.

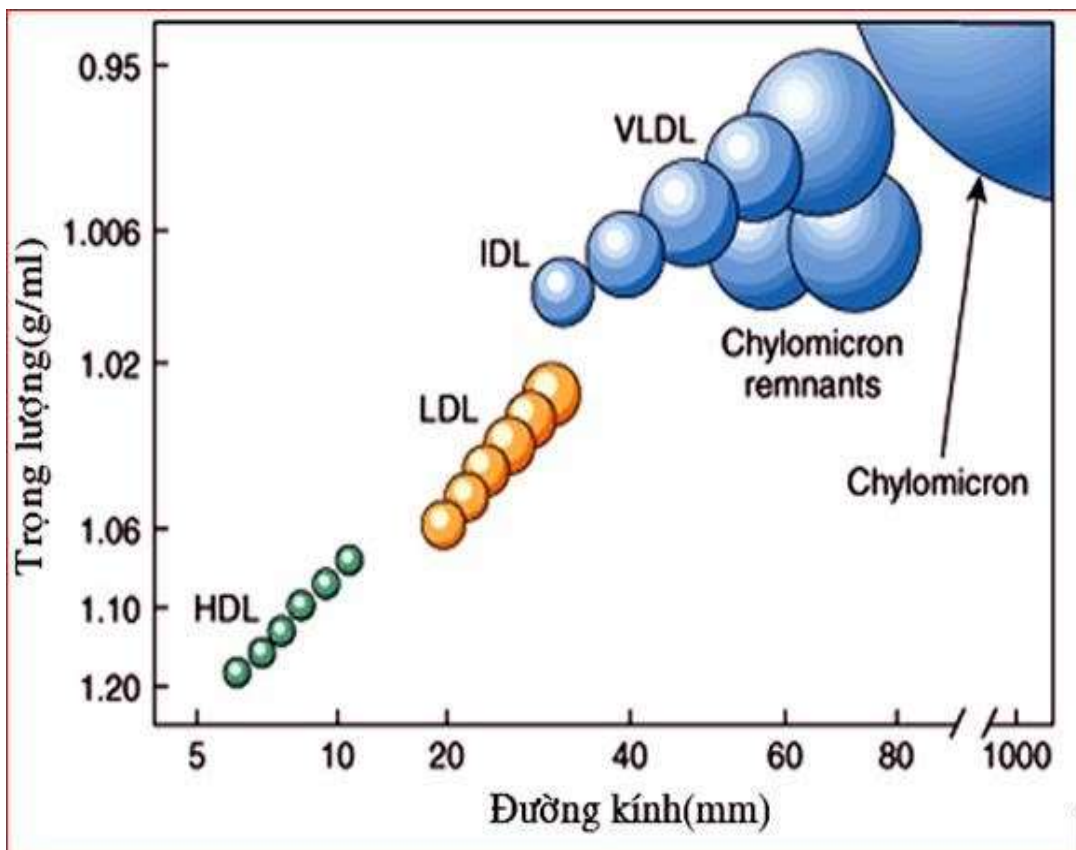
3. Thành phần và cấu trúc của lipoprotein

- Lipoprotein là những phân tử hình cầu gồm 2 phần: nhân và vỏ.



+ Phần vỏ được cấu tạo bởi các phân tử lipid phân cực gồm phospholipid, cholesterol tự do và các apoprotein. Phần vỏ đảm bảo tính tan của LP trong huyết tương, có tác dụng vận chuyển các lipid không tan.+ Phần nhân: chứa triglycerid và cholesterol este hoá không phân cực.

Hình 2.1. Hình ảnh cấu trúc lipoprotein



Hình 2.2. Thành phần của các lipoprotein trong huyết tương

4. Phân loại lipoprotein

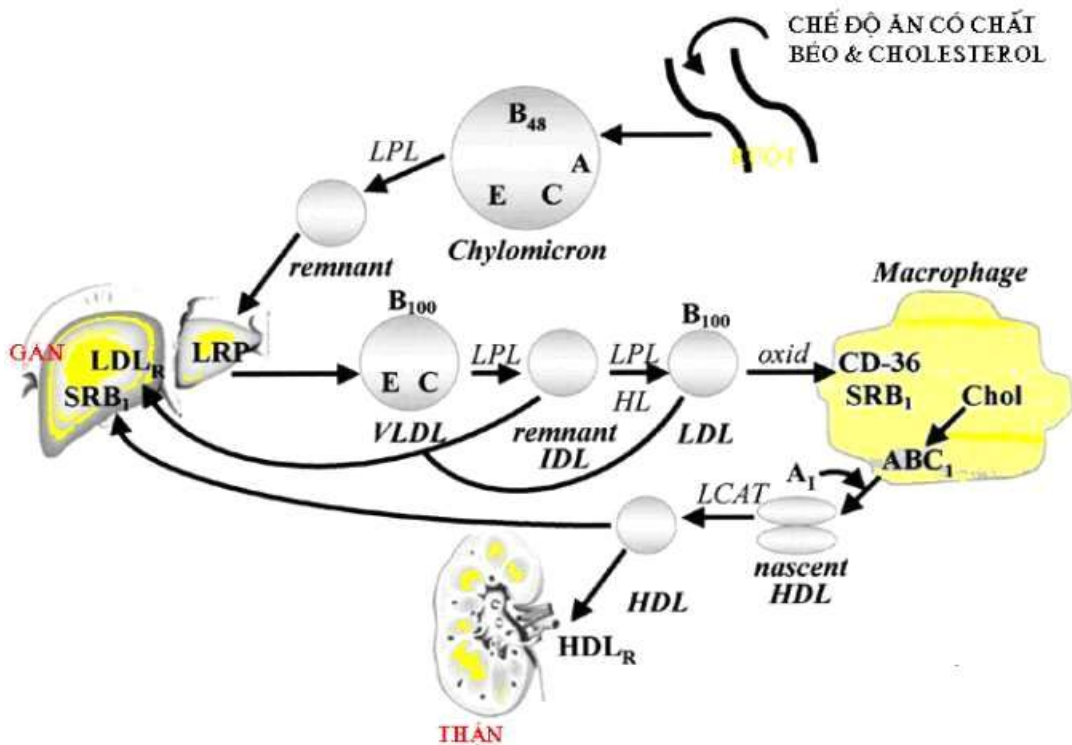
Khi sử dụng phương pháp siêu ly tâm, dựa vào tỷ trọng, lipoprotein (LP) được phân chia thành 5 dạng chính (bảng 2.1). Độ lắng của các loại LP khi siêu ly tâm tỷ lệ nghịch với trữ lượng lipid.

Bảng 2.1. Đặc điểm của các lipoprotein chính trong huyết tương

Các LP	Tỷ trọng g/ml	Đường kính (nm)	Tỉ lệ TG/ CT	Nguồn gốc	Chức năng	Loại apo chính
CM	□ 0,960	500- 80	10: 1	Ruột	Vận chuyển TG ngoại sinh	B 48, E, A1, C
VLDL- C	0,96 - 1,006	80- 30	5:1	Gan	Vận chuyển TG nội sinh	B100, E, C
IDL- C	1,006 - 1,019			Sản phẩm chuyển hóa của VLDL- C	Tiền chất của LDL- C	B100, E, C
LDL-C	1,006 - 1,063	35- 25	NS	Sản phẩm chuyển hóa của VLDL qua IDL	Vận chuyển CT	B 100

HDL-C	1,063 - 1,210	12- 5	NS	Gan, ruột, sản phẩm chuyển hóa của CM và VLDL- C	Vận chuyển CT ngược	A1, A2, E, C
-------	------------------	-------	----	--	---------------------	--------------

5. Chuyển hóa lipoprotein



Hình 2.3. Quá trình chuyển hoá lipoprotein bình thường

LDLR: low-density lipoprotein receptor; SRB1: scavenger receptor class B type 1; LRP: LDL receptor-like protein; LPL: lipoprotein lipase; HL: hepatic lipase; oxid: oxidation; CD-36: conjugated diene lipid

hydroperoxide; ABC1: ATP binding cassette 1; LCAT : lecithin-cholesterol acyltransferase; HDLR: HDL receptor; B48,E,CII, B100, AI, apoprotein (apo).(From: Joslin Diabetes center - 2005)

5.1. Chuyển hóa lipid máu ngoại sinh

Sau khi thức ăn chất béo, triglycerid và cholesterol được hấp thu vào tế bào ruột dưới dạng acid béo và cholesterol tự do... Quá trình này liên quan đến lipid thức ăn và xảy ra sau bữa ăn tiêu thụ nhiều mỡ.

Tế bào niêm mạc ruột sẽ tái tổng hợp triglycerid đồng thời cũng tổng hợp apoprotein để tạo chylomicron. Chylomicron được hấp thu qua màng đáy vào mạch bạch huyết, qua ống ngực vào hệ tuần hoàn, rồi theo đường máu đến các mô khác nhau của cơ thể.

Trong máu, chylomicron có thời gian bán huỷ nhanh khoảng vài phút. Quá trình thanh lọc chylomicron ra khỏi máu xảy ra qua nhiều giai đoạn:

- Enzym LPL có ở bề mặt các tế bào nội mô mao mạch của mô mỡ, cơ, xương, cơ tim, tuyến vú được hoạt hoá bởi apo CII sẽ thuỷ phân triglycerid, giải phóng acid béo tự do cho những tổ chức này. Acid béo được sử dụng để sinh năng lượng hoặc lại được este hoá thành triglycerid dự trữ.

- Do chylomicron bị rút dần triglycerid tạo thành chylomicron tàn dư. Thành phần bề mặt của chylomicron tàn dư có chứa cholesterol, phospholipid; apo A và apo CII sẽ được chuyển giao cho HDL- C đồng thời chylomicron tàn dư nhận cholesterol este từ HDL- C được vận chuyển về gan.

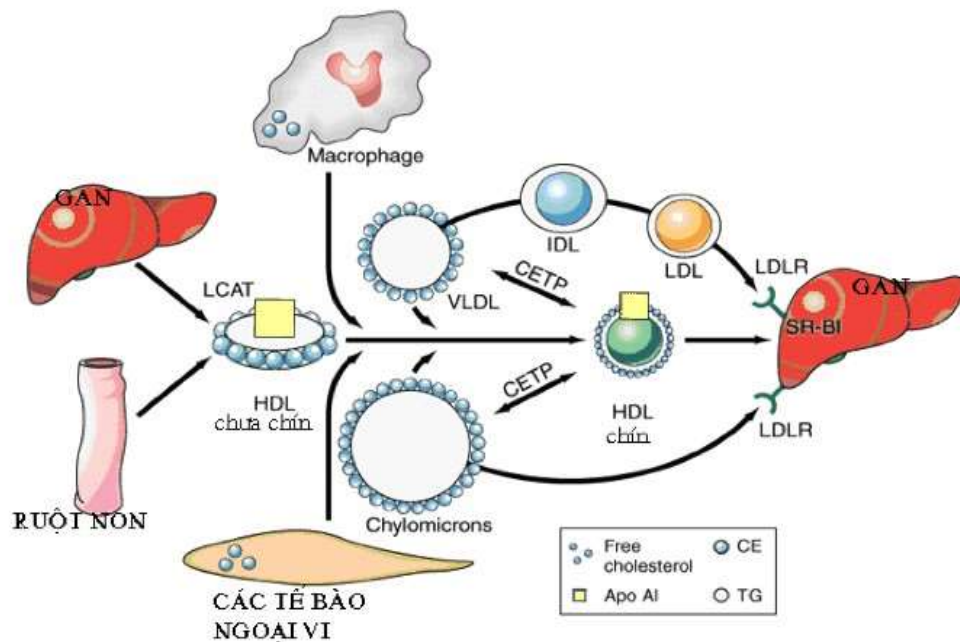
một VLDL-C mới sinh. Đây là con đường vận chuyển triglycerid và cholesterol từ gan đến các mô khác nhau của cơ thể và ngược lại.

VLDL - C giàu triglycerid được tạo thành ở gan chiếm 90%, còn lại 10% từ ruột sẽ được chuyển đến các mô ngoại vi. VLDL - C ở các mô ngoại vi có số phận giống như chylomycron, hầu hết triglycerid được thủy phân bởi enzym LPL giải phóng các acid béo cho tổ chức. Trên bề mặt còn lại của VLDL- C có chứa cholesterol tự do, phospholipid, apo C và một phần apo E sẽ được chuyển giao cho HDL- C, VLDL- C trở nên nhỏ hơn tạo thành IDL- C. Tại đây, cholesterol tự do được chuyển cho HDL- C chúng sẽ được este hoá và được đưa ngược trở lại IDL bằng cách trao đổi với triglycerid của IDL- C.

Khi IDL - C trở lại gan, một phần nhỏ gắn vào receptor đặc hiệu của LDL- C (receptor B và E) của tế bào gan, sau đó được hấp thu vào tế bào và tiêu thụ trong lysosom. Trong khi đó, một phần lớn IDL- C bị lấy đi triglycerid do tác dụng của lipase gan HTGL sẽ chuyển thành LDL - C.

Điều hòa LDL- C bằng con đường thụ thể LDL - C của gan và đó là cơ chế nổi bật trong việc kiểm soát lượng LDL - C trong huyết tương người. Cơ sở của các biện pháp mới nhất để làm hạ LDL - C dựa trên khả năng làm thay đổi số lượng thụ thể LDL - C của gan bằng chế độ ăn và thuốc.

HDL- C được tổng hợp ban đầu ở gan và một phần nhỏ ở ruột dưới dạng những phân tử tiền chất. HDL- C có hai vai trò quan trọng cung cấp apoprotein cho CM, VLDL- C và tham gia vận chuyển CT "trở về" gan (cholesterol revers).



Hình 2.5. Chuyển hoá HDL và vận chuyển cholesterol

LCAT: lecithin cholesterol acyltransferase; CETP: cholesteryl ester transfer protein; LDLR: low-density lipoprotein receptor; TG: triglycerid.

Bình thường, quá trình tổng hợp và thoái hóa lipoprotein là cân bằng. Quá trình này bất thường sẽ dẫn đến rối loạn lipid máu.

6. Lipoprotein và xơ vữa động mạch

Vữa xơ động mạch là một bệnh toàn thân. Có hai loại tổn thương cơ bản đặc trưng, đó là mảng vữa xơ rất giàu cholesterol và tổ chức xơ. Những tổn thương này xảy ra ở nội mạc và một phần trung mạc làm hẹp lòng động mạch, cản trở dòng máu đến nuôi dưỡng. Mảng vữa xơ xuất hiện từ khi còn trẻ, phát triển từ từ và chỉ được nhận thấy rõ khi động mạch bị hẹp nhiều hoặc bị tắc nghẽn.

Tổn thương đầu tiên của vữa xơ động mạch (VXĐM) là vạch lipid. Đó là những vạch màu vàng nhạt, hơi gồ trên bề mặt nội mạc, tích tụ lipid, chủ yếu là cholesterol este trong các tế bào bọt và dọc các sợi collagen, sợi đàn hồi. Mảng vữa xơ động mạch màu vàng xám, dày lên trên nội mạc và một phần trung mạc. Về vi thể, trong mảng VXĐM người ta thấy lớp nội mạc bong ra từng đoạn, nhiều tế bào bọt riêng lẻ hay tập trung, có chỗ đã hoại tử làm lipid trong tế bào đổ ra ngoài, ngoài ra còn có các phức hợp glucid, mỡ và dẫn chất, tổ chức liên kết phát triển tại chỗ, mạch máu tân tạo hình thành. Mảng vữa xơ có thể bị loét, hoại tử và chảy máu.

7. Sinh lý bệnh học của xơ vữa động mạch

Về cơ chế sinh bệnh, theo thuyết đáp ứng với chấn thương, người ta cho rằng, trước hết tế bào nội mạc thành động mạch bị sang thương gây hư hỏng tế bào, tế bào mất chức năng bảo vệ mạch, trong đó có vai trò của tăng huyết áp, hút thuốc lá, hoá chất, rối loạn lipid máu, nhiễm khuẩn và virus, miễn dịch... Khi nội mạc bị bộc lộ, tiểu cầu sẽ tập trung vào đó và kết dính lại, giải phóng ra yếu tố tăng trưởng (PDGF). Monocyt - đại thực bào và các tế bào nội mạc cũng tiết ra yếu tố tăng trưởng (MDGF, EDGF). Tế bào cơ trơn bị kích thích sẽ di chuyển từ lớp trung mạc ra lớp nội mạc và tăng sinh ở đó. Tế bào cơ trơn và đại thực bào có cảm thụ tiếp nhận LDL bị biến đổi thành các tế bào không có khả năng tự điều chỉnh mức hấp thụ cholesterol và trở thành “tế bào bọt” tích đầy cholesterol este, đến khi bị quá tải thì vỡ ra đổ cholesterol ra xung quanh, lớp nội mạc dày lên, cản trở dinh dưỡng tổ chức và trở nên dễ hoại tử. Sau cùng tổ chức liên kết phát triển, xâm nhập, tạo nên vạch lipid, mảng vữa xơ đặc trưng.

Các mảng vữa xơ có thể hình thành trên nội mạc động mạch lớn khi có tăng LDL máu do LDL chuyển hoá không hết, dễ bị oxy hoá, các LDL

nhỏ, đặc, chui vào lớp dưới nội mạc. Tại đây các tế bào monocyte được hoá hướng động trở thành các đại thực bào. Đại thực bào, tế bào nội mạc, tế bào cơ trơn, tiểu cầu và cả lymphocyt T cũng tham gia vào oxy hoá LDL.

Đại thực bào thu nhận LDL oxy hoá trở thành các tế bào bọt và vì không có khả năng tự điều chỉnh cholesterol, khi quá tải thì đổ cholesterol ra ngoài tế bào tạo nên các vạch lipid. Ngoài ra LDL còn gây độc cho tế bào nội mạc, làm cho tế bào nội mạc bị tổn thương và không có khả năng hồi phục, cảm thụ hoạt động màng tế bào bị rối loạn. Tăng LDL còn làm các mảng xơ dễ mất tính ổn định: lớp vừa dày thêm, nội mạc và lớp xơ bị tổn thương, bề mặt mỏng đi, suy yếu, không chắc, dễ bị nứt loét, tạo điều kiện cho tiểu cầu kết tập, hình thành huyết khối làm hẹp lòng mạch.

III. PHÂN LOẠI RỐI LOẠN LIPID MÁU

Rối loạn lipid máu là tình trạng rối loạn và/hoặc tăng nồng độ các thành phần lipid trong máu, hậu quả làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch, đột quỵ. Có 2 loại tăng lipid máu: tăng lipid máu tiên phát (thường gặp hơn) và tăng lipid máu thứ phát.

Năm 1965, Fredrickson dựa vào kỹ thuật điện di và siêu ly tâm các thành phần lipoprotein đã chia hội chứng rối loạn lipid máu thành 5 typ. Từ năm 1970, cách phân loại này đã trở thành phân loại quốc tế.

Bảng 2.2. Phân loại rối loạn lipid, lipoprotein máu theo Fredrickson

Ty p	Rối loạn LP	Rối loạn lipid máu	Độ trong huyết tương	Tần số xuất hiện	Mức độ nguy hiểm với VXĐM
I	CM□	TG□	Đục	Rất hiếm	±

Ia	LDL-C□□	CT□□	Trong	Thường gặp	++++
II b	VLDL- C□, LDL-	CT□□ □,	Đục	Thường gặp	++++
III	βVLDL, IDL-	CT□, TG□□	Đục	Ít gặp	+++
IV	VLDL-C□	CT□hoặc BT, TG□□	Đục	Thường gặp	+++
V	CM□ VLDL- C□	CT□, TG□□□	Đục	Hiếm gặp	++

- **Týp I:** tăng chylomicron máu.
- **Týp II:** tăng lipoprotein beta máu, được phân làm 2 týp nhỏ là: IIa và IIb.
 - + **Týp IIa:** tăng cholesterol máu nguyên phát (chỉ tăng cholesterol và LDL - C) gồm thể đa gen và đơn gen. Thể đa gen do khuyết tật thụ thể LDL gồm hình thái đồng hợp tử và dị hợp tử. Thể đơn gen là tăng cholesterol máu đơn gen gồm tăng cholesterol máu thể gia đình di truyền trội nhiễm sắc thể thường hoặc di truyền lặn.
 - + **Týp IIb:** tăng lipid máu hỗn hợp gia đình (cholesterol và LDL- C tăng rất cao, triglycerid và VLDL- C cũng tăng). Thể này thường kèm theo rối loạn chuyển hóa glucid, tăng acid uric máu, tăng huyết áp.
- **Týp III** (rối loạn lipoprotein máu - tăng IDL- C): thể này hiếm gặp (1/10.000). Cholesterol toàn phần, triglycerid máu và IDL- C tăng là điểm đặc trưng. Bệnh thường được phát hiện sau tuổi 20. Ở trẻ em, bệnh thường rất nặng.
- **Týp IV** (tăng triglycerid): týp này thường không có triệu chứng lâm sàng, được phát hiện trong điều tra về di truyền, nhạy cảm với rượu, các loại glucid, các chất béo và tình trạng béo phì. Mức tăng cholesterol luôn thấp hơn so với mức tăng triglycerid máu. Tăng triglycerid máu nội sinh có đặc tính sinh vữa

yếu, do có triglycerid máu cao và HDL- C thấp. Tít IV: tăng lipid máu có thể là bệnh di truyền đơn gen trội (khoảng 10% số bệnh nhân) hoặc thiếu gen. Trong thể này, người ta đã hiểu rõ vai trò của các yếu tố môi trường nhưng vai trò của gen vẫn chưa được sáng tỏ.

- **Tít V:** tăng triglycerid máu hỗn hợp (tăng chylomicron và VLDL- C). Tăng triglycerid máu tít I rất nhạy cảm với mỡ ngoại sinh và di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

Theo Turpin, 99% các trường hợp rối loạn lipoprotein máu xảy ra với 3 tít: IIa, IIb và IV; 99% các trường hợp bị vữa xơ động mạch nằm trong các tít IIa, IIb, III và IV.

Theo phân loại của Gennes:

Trên lâm sàng de Gennes đề nghị một bảng phân loại đơn giản hơn dựa trên các thông số chính là cholesterol và triglycerid

- Tăng cholesterol máu đơn thuần
- Tăng triglycerid máu đơn thuần
- Tăng lipid máu hỗn hợp (cả cholesterol và triglycerid)

Hiện nay ở nhiều labo sinh hóa bệnh viện nước ta, với các thiết bị hiện đại xét nghiệm cholesterol (CT), triglycerid (TG), HDL-C đã trở thành thường quy, từ đó tính ra LDL-C theo công thức của Friedwald:

- $LDL-C(\text{mmol/l}) = CT - (HDL-C) - (TG/2,2)$ hoặc $LDL-C(\text{mg/dl}) = CT - (HDL-C) - (TG/5)$ (với điều kiện $TG < 4,6\text{mmol/l}$ hoặc $< 400\text{mg/dl}$), một số nơi còn định lượng được apoprotein A1 và B nên ngoài cách phân loại chính theo de Gennes các thầy thuốc còn biết được thay đổi của HDL, LDL và các apoprotein nữa. Trên thực tế lâm sàng, rối loạn lipid máu được xác định khi có tăng cholesterol toàn phần, tăng TG, tăng LDL-C, giảm HDL-C, giảm apoprotein A1, tăng apoprotein B.

Rối loạn lipid máu thứ phát

Bảng 3.1. Rối loạn lipid máu thứ phát

Bệnh lý	Rối loạn lipid máu	Rối loạn lipoprotein máu
Đái tháo đường	TG \uparrow	CM \uparrow , VLDL \uparrow , HDL-C \downarrow
Hội chứng thận hư	CT \uparrow , TG \uparrow	LDL \uparrow , VLDL-C \uparrow
Tăng urê máu	TG \uparrow	VLDL-C \uparrow , HDL-C \downarrow
Suy thận mạn	TG \uparrow	LDL-C \uparrow hoặc BT, VLDL-
Bệnh gan tắc nghẽn	CT \uparrow	LpX \uparrow
Tắc mật	CT \uparrow	
Suy giáp trạng	CT \uparrow , TG \uparrow	LDL-C \uparrow , VLDL-C \uparrow
Béo phì	TG \uparrow	CM \uparrow , VLDL-C \uparrow
Chứng ăn vô độ	TG \uparrow	CM \uparrow , VLDL-C \uparrow
Nghiện thuốc lá	TG \uparrow và/ hoặc CT \uparrow	
Nghiện rượu	TG \uparrow và/ hoặc CT \uparrow	
Dùng thuốc tránh thai	TG \uparrow	\downarrow VLDL-C, \downarrow HDL-C
Thuốc ức chế beta - giao cảm	TG \uparrow	\downarrow VLDL-C, \downarrow HDL-C
Isotretinion (13 - cis	TG \uparrow	\downarrow VLDL-C, \downarrow CM, \downarrow HDL-C

Yếu tố ảnh hưởng đến hình thành lipid gồm béo phì, ăn quá nhiều thức ăn chứa cholesterol như mỡ và phủ tạng động vật, trứng, bơ, sữa toàn phần..., ít vận động thể lực, hút thuốc, uống nhiều rượu, rối loạn nội tiết, bệnh gan và thận.

Nguyên nhân quan trọng khác là sử dụng thuốc lợi tiểu, chẹn beta, glucocorticoid, các gốc acid retinoic... kéo dài.

Bảng 3.2. Tăng lipid máu tiên phát

	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL-C	VLDL-C	HDL-C	Typ RLL	Tần số	Nguy cơ	
								ĐM	Viêm
CT gia	> 300	< 200	> 185	< 35	Thay đổi	IIa/IIb	1/500	+++	+
RLLP	300 - 800	300 - 800	≤ 130	< 35 VLDL+	Thường < 40	III	1/5000	+++	
LP máu hỗn	Thường > 260	Thường >200	< 185	Thường ≥ 35	Thường ≥ 35	IIb,II a IV	1/300	++	
Hội chứng CM	< 260 > 260	≥ 10.00 0	< 140	< 60 > 60	< 40	IV/ V	1/100.00 (I) 1/5000 (V)	+	++ +
TG gia	Thường > 260	200- 1000	80-185	≥ 35	Thường < 40	IV/ V	1/300		
LP máu	Thay đổi thường	Thay đổi	Thay đổi	Thay đổi	> 90	Hyp o LP	> 1/1000		
CT do nhiều	Thường > 260	Thay đổi	> 155 Thường	Thay đổi	Thay đổi	IIa/IIb	20- 25/ 100	+	

Các rối loạn lipid máu khác

Tăng alpha - lipoprotein huyết tương

Nguyên nhân có thể do tắc nghẽn quá trình thoái hóa của HDL- C gây tăng HDL- C huyết tương.

Giảm lipid máu nguyên phát

Hạ alphasipoprotein máu (FHA) gia đình: giảm FHA gia đình do 3 gen chính điều khiển chuyển hoá lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL) đột biến (polipoprotein AI, ATP gắn hộp A1 và Lecithin cholesterol acyltransferase). Trên 50 biến thể cấu trúc đã được nhận biết do thiếu hụt đồng hợp tử dẫn đến bệnh Tangier có đặc trưng là tích tụ những đại thực bào chất đầy lipid ở hệ thống lưới nội mô. Hình thái lâm sàng gồm: gân màu vàng ; gan lách phì đại, bệnh thần kinh ngoại vi và LDL- C thấp (5 mg/ dl ở những người đồng hợp tử và 25 mg/dl ở những người dị hợp tử), cholesterol < 100 mg/dl, siêu li tâm hoàn toàn không có HDL. Vì thế, người có nồng độ HDL < 25 mg/dl cần khám các thành viên khác trong gia đình.

Không có betalipoprotein máu: dấu hiệu lâm sàng là đi ngoài phân mỡ, rung giật nhãn cầu, viêm võng mạc sắc tố. Xét nghiệm thấy nồng độ cholesterol rất thấp < 20mg/dl, điện di không có lipoprotein và siêu li tâm hoàn toàn không có LDL, phết máu ngoại biên thấy 50- 70 % hồng cầu có gai. Nguyên nhân không có LDL là do cơ thể không tổng hợp được LDL apo B48 và apo B100.

Giảm lipid máu thứ phát

Giảm lipid máu thứ phát thường gặp trong một số bệnh:

- Rối loạn tiêu hóa và hấp thu lipid thức ăn gặp trong các bệnh về tụy, viêm ruột, loét miệng, tiêu chảy phân mỡ.

- Cường năng tuyến giáp: giảm cholesterol huyết do tăng thoái hóa LDL.

- Suy gan: giảm tổng hợp cholesterol đặc biệt là cholesterol este do rối loạn tổng hợp enzym LCAT.

- Nhiễm trùng, ung thư, nhiều vết thương hoặc sau phẫu thuật lớn, mất máu nhiều hoặc máu bị hòa loãng do truyền dịch.

- Bệnh mất protein theo đường tiêu hóa.

Rối loạn lipid máu và các bệnh tim mạch

Nghiên cứu điều tra dịch tễ về cholesterol máu trong bệnh vữa xơ động mạch tiến hành ở Framingham cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ cholesterol máu và tỷ lệ tử vong do vữa xơ động mạch. Vữa xơ động mạch là sự phối hợp những biến đổi của lớp nội mạc động mạch bao gồm sự tích tụ tại chỗ các lipid phức hợp, các glucid, máu và các sản phẩm của máu, tổ chức xơ và canxi kèm theo những biến đổi ở lớp trung mạc. Vữa xơ động mạch là bệnh của động mạch lớn và vừa thể hiện bằng 2 loại tổn thương cơ bản, đặc trưng là mảng vữa giàu cholesterol và tổ chức xơ. Nó làm hẹp dần lòng động mạch và cản trở dòng máu đến nuôi dưỡng các tổ chức.

Cơ chế gây vữa xơ động mạch của LDL- C đến nay chưa rõ ràng nhưng sự oxy hóa LDL- C trong thành động mạch rất quan trọng trong bệnh sinh của xơ vữa. Khi LDL- C tăng quá mức, đại thực bào và tế bào cơ trơn có các thụ thể tiếp nhận LDL- C nhưng lại không có khả năng tự điều hòa cholesterol nên thu nhận tất cả LDL- C oxy hóa và bị biến đổi thành các tế bào bọt. Đây là tổn thương sớm của vữa xơ động mạch và là điểm báo trước những tổn thương cấp diễn hơn. Cholesterol tích tụ trong tế bào quá mức làm căng vỡ tế bào. Các tế bào vỡ được dọn dẹp bởi các đại thực bào nhưng để lại sự nhám nhở trong lòng động mạch dẫn tới tăng kết tụ tiểu cầu gây dày, xơ cứng và kết quả làm hẹp lòng động mạch. Cholesterol máu là thành phần quan trọng nhất trong việc hình thành mảng vữa nên cholesterol máu càng cao thì tần suất mắc bệnh VXĐM càng lớn, nhất là ở người cao tuổi.

Bệnh vữa xơ động mạch hay gặp do tăng LDL- C, cholesterol và triglycerid, nhất là khi giảm đồng thời HDL- C, tăng lipoprotein (a). Tăng huyết

áp, hút thuốc lá nhiều, đái tháo đường... cũng gây nên tổn thương tế bào nội mô làm cho các lipoprotein dễ thâm nhập vào thành động mạch. Đây cũng là các yếu tố nguy cơ gây vữa xơ động mạch. Rối loạn lipid có mối tương quan với bệnh mạch vành, mạch não, huyết áp.... Cholesterol và tử vong do bệnh mạch vành có mối tương quan tỉ lệ thuận.

Theo Kannel, khi cholesterol tăng >2,5 g/l thì nguy cơ BMV tăng 2,25-3,25 lần. Khi cholesterol từ 5,2- 6,5 mmol/l thì tử vong do BMV tăng gấp đôi. Khi cholesterol từ 5,2- 7,8 mmol/l, tử vong do BMV tăng gấp bốn.

Một số nghiên cứu cho thấy, tăng huyết áp và tăng cholesterol máu có tác dụng hiệp đồng mạnh trong quá trình thúc đẩy VXĐM.

IV. ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU

1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị tùy thuộc vào từng cá thể bệnh nhân trên cơ sở đánh giá tình trạng và mức độ RLLPM máu là chính. Việc đánh giá mức cholesterol thích hợp với từng cá thể phải tính đến sự có mặt của các yếu tố nguy cơ khác. Các yếu tố nguy cơ được xác định là góp phần gây BMV, phần lớn bệnh nhân bị bệnh mạch vành có cholesterol toàn phần và LDL - C ở mức giới hạn. Vì vậy, nhiều chuyên gia coi cholesterol huyết tương >160mg/dl là mức giá trị lý tưởng cao.

Bảng 4.1. Phân loại nồng độ cholesterol máu

Mức độ	CT	TG	LDL- C
Bình thường	< 5,2 mmol/l	< 2,26 mmol/l	< 3,4 mmol/l
Tăng giới hạn	5,2 - 6,2 mmol/l	2,26 - 4,5 mmol/l	3,4 - 4,1 mmol/l

Tăng	> 6,2 mmol/l	4,5 - 11,3 mmol/l	> 4,1 - 4,9 mmol/l
Tăng cao		> 11,3 mmol/l	> 4,9 mmol/l

* Ghi chú: HDL- C bình thường: > 0,9 mmol/l. Rối loạn lipid máu kiểu hỗn hợp khi cholesterol > 6,2 mmol/l và TG trong khoảng 2,26 - 4,5 mmol/l.

Dựa trên “nghiên cứu bảo vệ tim HPS” và nghiên cứu “PROVE IT - TIMI 22, hướng dẫn ATP III” được cập nhật năm 2004, đích cholesterol LDL hợp lý là < 70 mg/dl (1,8 mmol/L) cho bệnh nhân nguy cơ rất cao bệnh mạch vành.

Bảng 4.2. Khuyến cáo ATP III- NCEP Hoa Kỳ năm 2004

Phân loại nguy cơ	LDL- C		Ngưỡng LDL- C điều trị	
	Khuyến	Hợp lí	Khuyến	Hợp lí
<i>Nguy cơ cao:</i> BMV hoặc nguy cơ tương đương BMV + Nguy cơ BMV sau 10 năm	< 100 mg/dl	<70 mg/dl	≥ 100 mg/dl	< 100 mg/dl 2,59mmol/l

<i>Nguy cơ cao- trung bình: ≥2 yếu tố nguy cơ + Nguy cơ BMV sau 10 năm: 10 - 20%</i>	< 130 mg/dl 3,4	<100 mg/dl 2,59mmol/	≥ 130 mg/dl	100 - 129 mg/dl
<i>Nguy cơ trung bình: 2 yếu tố nguy cơ + Nguy cơ BMV sau 10 năm <10%</i>	< 130 mg/dl 3,4		≥ 160 mg/dl	
<i>Nguy cơ thấp: 0 - 1 yếu tố nguy cơ</i>	< 160 mg/dl 4,1mmol/		≥190(mg/dl	160 - 189 mg/dl

Ở Mỹ, theo NCEP (National Cholesterol Education Program- Chương trình giáo dục cholesterol quốc gia) của Panel III (ATP III) về điều trị cholesterol máu cao đã đưa LDL- C là đích điều trị giá trị nhất; nồng độ triglycerid huyết thanh và non- HDL- C (chứa cả cholesterol LDL và VLDL- C) là đích để điều trị tiếp theo. Phương pháp điều trị của NCEP ATP III dựa trên nguy cơ BMV của từng bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân kể cả bệnh nhân có nguy cơ cao hay nguy cơ cao vừa đều cần thay đổi cách sống. Điều trị thuốc cần giảm ít nhất 30 - 40% LDL - C. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân không đạt được mục tiêu điều trị.

Bảng 4.3. Khuyến cáo điều trị RLLPM theo mức độ LDL- C

Nguy cơ	Mục tiêu	
	LDL- C (mg %)	Non - HDL-C (mg%)
- Nguy cơ cao: BMV và tương đương	< 100 (2,59 mmol/l) Tối ưu < 70	<130 (3,4 mmol/l)
- Nguy cơ cao - trung bình: ≥ 2 YTNC+ NC 10 năm 10- 20%	< 130 (3,4 mmol/l) Tối ưu < 100	<160 (4,1 mmol/l)
- Nguy cơ trung bình: ≥ 2 YTNC + NC 10 năm <10%	< 130 (3,4 mmol/l)	< 160 (4,1 mmol/l)
- Nguy cơ thấp: 1-2 YTNC	< 160 (4,1 mmol/l)	< 190
Mục tiêu HDL-C : > 1,04 mmol/l		

Khuyến cáo của NCEP (National Cholesterol Education Program) dựa trên những điểm cắt về lâm sàng là những yếu tố nguy cơ tương đối, đối với bệnh động mạch vành như: nồng độ TC và HDL- C, kết hợp với sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ khác về bệnh mạch vành.

Bảng 4.4. Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành

Yếu tố nguy cơ dương tính:
- Nam \square 45 tuổi.
- Nữ \square 55 tuổi hoặc mãn kinh sớm không dùng estrogen trị liệu.
- HDL - C < 0,9 mmol/l (< 35 mg/dl).
- Trong gia đình đã có người bị BMV sớm. (Nam < 55 tuổi, Nữ < 65 tuổi).
- Hút thuốc lá, tăng huyết áp, đái tháo đường.

Khi HDL - C > 1,6 mmol/l (> 60 mg/dl) được coi như một yếu tố nguy cơ âm tính, giúp làm giảm bớt một yếu tố nguy cơ.

* Nếu có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên (ngoài LDL - C tăng) mà không có biểu hiện của BMV hoặc nguy cơ tương đương của BMV thì phải đánh giá nguy cơ BMV trong 10 năm theo bảng Framingham ở 3 mức.

- Nguy cơ BMV sau 10 năm > 20%: là nguy cơ tương đương BMV.
- Nguy cơ BMV sau 10 năm từ 10 - 20%.
- Nguy cơ BMV < 10%.

2. Cách điều trị cụ thể

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy làm giảm thấp nồng độ cholesterol máu là yếu tố quan trọng để phòng và điều trị bệnh tim mạch.

❖ *Điều chỉnh chế độ ăn uống, sinh hoạt: ít nhất trong 3 tháng*

- Chế độ ăn uống:

- + Acid béo bão hòa < 7- 10%; chất béo \leq 30%; cholesterol < 300 mg/ngày.
- + Hạn chế hoặc giảm: thịt, mỡ động vật, trứng, sữa toàn phần, phủ tạng động vật, các loại phomat...
- + Tăng cường dùng dầu thực vật, cá, hoa quả, rau, các loại ngũ cốc, duy trì lượng tinh bột chiếm khoảng 55 - 60%.
- + Duy trì chế độ ăn lâu dài dù có dùng thuốc hay không. Đặc biệt những bệnh nhân thừa cân, béo phì cần giảm cân nặng (hạn chế ở mức 1600 calo/ngày). Nếu tăng triglycerid hạn chế mỡ động vật, đường và rượu.

- Chế độ sinh hoạt: làm việc điều độ, tránh căng thẳng thần kinh, nghỉ ngơi, giải trí, giảm hoặc bỏ thuốc lá, tăng cường vận động như tập thể dục, dưỡng sinh, xoa bóp, tăng cường đi bộ.

❖ **Điều trị bằng thuốc:**

Phải điều trị bằng thuốc sau khi đã điều chỉnh chế độ ăn uống, sinh hoạt nhưng các thành phần lipid trong máu không giảm và bắt đầu ngay khi:

Nhiều yếu tố nguy cơ BMV và lượng LDL- C trong máu cao ($> 4,1$ mmol/l);

Lượng LDL- C trong máu quá cao (> 5 mmol/l). Mục đích điều trị là phải làm giảm được LDL- C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) [1].

Thuốc điều trị rối loạn lipid máu được chia làm 2 nhóm: nhóm làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid và nhóm ức chế sinh tổng hợp lipid.

Các thuốc điều trị rối loạn lipid máu

Thuốc ức chế sinh tổng hợp lipid

Nhóm statin

- Cơ chế: các thuốc nhóm statin có cấu trúc tương tự HMG- CoA, có tác động ức chế theo kiểu cạnh tranh với HMG- CoA reductase (một enzym cần thiết cho tổng hợp cholesterol ở gan), dẫn đến làm giảm sinh tổng hợp cholesterol, giảm lượng cholesterol tự do trong máu. Ái lực của các thuốc này với HMG- CoA reductase cao hơn rất nhiều so với chất nội sinh là HMG- CoA nên tác dụng thể hiện rất mạnh. Ngoài tác dụng ức chế HMG- CoA reductase, các thuốc này còn có tác dụng làm tăng tổng hợp LDL- receptor nên làm tăng tốc độ thanh thải IDL và LDL trong huyết tương.

- Tác dụng: giảm LDL-C: 18- 55% và TG: 7- 30%, tăng HDL- C: 5 - 15%.

- Dược động học: các statin được dùng bằng đường uống và hấp thu tương đối tốt qua đường tiêu hoá. Phần lớn các thuốc đều chuyển hoá lần đầu qua gan. Nồng độ thuốc trong máu đạt cao nhất sau uống 2-4 giờ, thức ăn hầu như không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của thuốc (ngoại trừ lovastatin cần dùng cùng với thức ăn để tăng sinh khả dụng của thuốc). Khi vào máu, trên 90% thuốc gắn vào protein huyết tương, sau đó được thải trừ qua gan và thận.

- Tác dụng không mong muốn:

+ Đau cơ và có thể chuyển thành bệnh cơ (tăng creatine kinase) nếu không điều trị sẽ dẫn đến viêm cơ. Nguy cơ tăng tác dụng phụ này khi phối hợp với gemfibrozil, niacin, erythromycin, nhóm azol (ức chế CYP3A4).

+ Nhức đầu, chóng mặt, đau bụng, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, nổi mẩn đỏ.

+ Ảnh hưởng đến gan: tăng các chỉ số AST, ALT, creatine kinase, phosphatase kiềm, bilirubin toàn phần. Do đó, bệnh nhân nên kiểm tra khi bắt đầu điều trị và định kỳ mỗi 4- 6 tuần vào năm đầu.

- Chống chỉ định: bệnh gan, tăng enzym gan không giải thích được, có thai, quá mẫn với statin.

- Tương tác thuốc: hay gặp viêm cơ và tiêu cơ vân ở người bệnh điều trị phối hợp statin với cyclosporin, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol (ức chế CYP 3A4) hoặc với niacin ở liều hạ lipid (>1g/ngày). Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin nên phải theo dõi thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng, theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị. Các nhựa gắn acid mật làm giảm rõ rệt sinh khả dụng của statin khi uống cùng, nên thời gian dùng hai thuốc này phải cách xa nhau.

Dẫn xuất acid fibric (fibrat)

- Cơ chế: Fibrat có chức năng chính như là chất gắn kết với thụ thể PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor- α). Chúng tăng điều tiết lipoprotein lipase, apo A- I và apo A- II và giảm điều tiết apo C- III, một chất ức chế quá trình phân giải lipid. Tác dụng chính của fibrat là tăng oxy hoá acid béo ở gan và cơ trơn. Fibrat làm tăng phân giải TG thông qua lipoprotein lipase và giảm phân giải lipid nội bào trong các mô mỡ.

- Tác dụng: các dẫn xuất của acid fibric (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat) có tác dụng giảm đáng kể VLDL, vì vậy có tác dụng giảm TG từ 20- 30%, giảm LDL khoảng 10- 15% và tăng HDL khoảng 10%. Các thuốc này thường có hiệu quả đối với bệnh nhân có TG máu cao, kèm cholesterol máu cao. Gemfibrozil có hiệu quả tốt trên 1/3 số bệnh nhân trung niên mắc bệnh tim mạch kèm theo lipid máu cao tiên phát. Fenofibrat còn có tác dụng làm giảm acid uric, do đó dùng tốt cho bệnh nhân gút kèm theo tăng lipid máu. Tuy nhiên, clofibrat có thể gây sỏi mật nên hiện nay không được dùng rộng rãi cũng như tránh dùng cho những bệnh nhân bị cắt túi mật.

- Dược động học: thuốc nhóm này được hấp thu nhanh qua đường uống và có sinh khả dụng cao (>90%). Thuốc kém hấp thu hơn nếu uống lúc đói; nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 2- 4 giờ và phân bố khắp các mô của cơ thể. Thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương (95% thuốc gắn với albumin). Khoảng 60- 90% thuốc uống vào được đào thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic. Clofibrat và benza-fibrat làm tăng tác động các thuốc chống đông do làm giảm kết hợp của các thuốc này với albumin.

- Tác dụng không mong muốn: thường gặp nhất đối với các dẫn xuất của acid fibric là gây rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy. Các triệu chứng nổi mẩn, mày đay, rụng tóc, đau cơ, mệt mỏi, nhức đầu ít xảy ra. Thận trọng khi phối hợp fibrat với statin ở liều cao vì có thể gây viêm cơ.

- Chống chỉ định: chống chỉ định tuyệt đối trong trường hợp suy thận, suy gan nặng, phụ nữ có thai, trẻ em, bệnh sỏi mật.

- Tương tác thuốc: các fibrat làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông đường uống do đẩy các thuốc này ra khỏi vị trí gắn với protein huyết tương nên

làm tăng nguy cơ xuất huyết của các thuốc chống đông nếu sử dụng phối hợp. Khi dùng cùng với các thuốc statin, các fibrat khác và với cyclosporin làm tăng nguy cơ tổn thương cơ.

Acid nicotinic (niacin)

- Cơ chế: do ức chế tiết VLDL dẫn đến giảm tạo thành LDL. Niacin làm giảm tổng hợp VLDL ở gan, giảm tổng hợp TG và ức chế sự vận chuyển TG ở VLDL. Niacin không có tác dụng lên sự tổng hợp cholesterol hay acid mật. Niacin cũng có tác dụng làm tăng HDL- C.

- Tác dụng: tăng HDL (tác dụng rõ nhất của nhóm này): 15 - 35%, giảm LDL-C: 5 - 25%, giảm TG: 20 - 50%.

- Dược động học: Niacin được hấp thụ dễ dàng qua đường uống và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 1 giờ. Thời gian bán hủy của niacin rất ngắn (khoảng 1 giờ) do đó cần phải dùng nhiều lần.

- Tác dụng không mong muốn:

+ Đỏ da, ngứa phần trên cơ thể, nhức đầu có thể xảy ra với liều khởi đầu. Cải thiện tác dụng bằng cách cho 325mg aspirin nửa giờ trước khi dùng và khởi đầu bằng liều thấp, sau đó tăng dần liều lên.

+ Rối loạn tiêu hóa, tăng đường huyết, tăng acid uric huyết.

- Chống chỉ định: loét dạ dày, bệnh gan mạn tính, phụ nữ có thai.

- Tương tác thuốc: tăng khả năng bị viêm cơ khi phối hợp niacin ở liều hạ lipid máu (>1g/ngày) với statin. Kết hợp với cholestyramin hoặc colestipol có thể giảm 10-30% hoặc 98 % sinh khả dụng của niacin. Vì thế, một số nhà sản xuất khuyến cáo dùng cholestyramin hoặc colestipol cách ít nhất 4 giờ khi dùng cùng niacin.

Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid

Nhựa gắn với acid mật (resin): Cholestyramin, colestipol

- Cơ chế: thông thường có đến 97% acid mật sẽ được gan tái hấp thu qua chu trình gan - ruột, chỉ một phần rất nhỏ acid mật được đào thải qua phân. Các resin sẽ trao đổi ion Cl⁻ với acid mật mang điện tích âm, hấp thu các acid mật, do đó ngăn ngừa sự tái hấp thu các acid mật vào chu trình gan -

ruột. Khi acid mật bị các resin hấp thu, tế bào gan sẽ tăng sinh tổng hợp các acid mật từ cholesterol. Nhu cầu tăng cholesterol ở gan cũng kích thích tế bào gan tạo nhiều LDL - receptor để tiếp nhận cholesterol từ LDL trong máu. Do đó, các resin có tác dụng làm hạ LDL trong huyết tương.

- Tác dụng: giảm LDL-C: 15- 30%, không ảnh hưởng đến triglycerid và tăng HDL-C: 3 - 5%.

- Dược động học: thuốc tương tác và cản trở sự hấp thu của nhiều thuốc như digoxin, warfarin, hormon tuyến giáp, thuốc lợi tiểu loại thiazid, kháng sinh, thuốc chẹn β adrenergic, nhóm statin, muối sắt và phenobarbital.

- Tác dụng không mong muốn: thường gặp nhất là rối loạn tiêu hoá, chướng bụng, đau bụng và buồn nôn. Thuốc gây táo bón với tần xuất khoảng 20% nên bệnh nhân phải uống nhiều nước, ăn nhiều chất xơ và có thể dùng thuốc nhuận tràng trong quá trình điều trị. Không nên uống các resin ở dạng bột khô không pha với nước vì có nguy cơ gây kích ứng và tắc nghẽn thực quản. Để hạn chế tác dụng phụ, thuốc nên được sử dụng với liều lượng tăng dần.

- Chống chỉ định: người xơ gan, tắc hoàn toàn đường mật.

-Tương tác thuốc: cholestyramin làm giảm tác dụng của acid chenodesoxycholic, acid valproic, glycosid trợ tim, statin, corticosteroid, dẫn xuất salicylat, estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen, furosemid....

Thuốc ức chế hấp thu cholesterol: Ezetimib

- Cơ chế: thuốc ức chế chọn lọc hấp thu cholesterol và phytosterol. Protein NPC1L1 là đích tác dụng của chúng. Tác dụng của ezetimib rất hiệu quả ngay cả khi không ăn cholesterol vì chúng ức chế tái hấp thu cholesterol bài tiết trong mật.

- Tác dụng: giảm LDL-C 18%, giảm nhẹ TG và tăng nhẹ HDL-C. Dùng chung với statin sẽ làm giảm LDL- C tốt hơn nữa.

- Dược động học: hấp thu nhanh sau uống. Thuốc có chu kỳ gan- ruột, thải trừ mạnh qua phân và một phần qua nước tiểu.

- Tác dụng không mong muốn: Tiêu chảy, đau cơ, ho và mệt mỏi...Do tác dụng tại ruột nên ít gây tác dụng toàn thân.

- Chống chỉ định: trẻ em < 10 tuổi, người giảm chức năng gan.

- Tương tác thuốc: Ezetimib có nguy cơ tương tác dược động học với cyclosporin [tăng nồng độ đỉnh và diện tích dưới đường cong (AUC) của ezetimib và tăng AUC của cyclosporine]. Tăng nguy cơ viêm cơ vân khi phối hợp ezetimib và simvastatin với cyclosporin. Tăng tỉ suất INR đã được báo cáo khi dùng phối hợp ezetimib với warfarin.

Một số thuốc khác được dùng điều trị RLLPM: Probucol, D-Thyroxin...

Bảng 4.5. Một số thuốc thường dùng trong điều trị RLLPM

Nhóm	Hiệu quả giảm lipid/lipoprotein	Tác dụng không mong muốn	Chống chỉ định
Statin	LDL giảm 18-55% HDL tăng 5-15% TG giảm 7-30%	Bệnh cơ, tăng men gan	- Tuyệt đối: bệnh gan cấp và mạn - Tương đối: sử dụng cùng lúc với một số
Nhựa gắn với acid mật	LDL giảm 15-30% HDL tăng 3-5% TG không đổi hoặc tăng	Khó chịu đường tiêu hóa, táo bón, giảm hấp thu những thuốc khác	- Tuyệt đối: rối loạn betalipoprotein máu hoặc CT > 400mg/dl - Tương đối: TG
Acid nicotinic	LDL giảm 5-35% HDL tăng 15-35% TG giảm 20-50%	Đỏ bừng mặt, tăng đường huyết, tăng acid uric máu (hoặc gút) khó chịu đường tiêu hóa, độc gan	- Tuyệt đối: bệnh gan nặng hoặc gút nặng - Tương đối: đái tháo đường, tăng acid uric

Acid fibric	LDL giảm 5-20% HDL tăng 10-20%	Rối loạn tiêu hóa, sỏi mật, bệnh cơ	Tuyệt đối: bệnh gan, thận nặng
Ezetimib	LDL giảm 18-20% HDL tăng 1% TG giảm 5-11%	Tần xuất $\geq 1\%$ tăng enzym gan khi dùng chung statin so với dùng statin đơn độc	Tuyệt đối: bệnh gan cấp khi dùng cùng statin.

Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, hạ thấp nồng độ cholesterol máu vẫn là phương pháp chủ yếu để phòng và điều trị bệnh tim mạch.

Chế độ ăn cho người có rối loạn chuyển hóa lipid máu

Nguyên tắc xây dựng chế độ ăn:

- Giảm, bỏ các thức ăn giàu cholesterol và không quá 300 mg cholesterol mỗi ngày.
- Tăng cường rau quả , nhiều chất xơ.
- Hạn chế chất béo nhất là mỡ động vật, hạn chế đường, bột, bánh kẹo.
- Phân bố thức ăn nên như sau :

+ Tổng số năng lượng 1600 - 2000 Kcal .
 Protein 15% = 270 Kcal □ 70 g
 Glucid 70% = 1260 Kcal □ 300 g
 Lipid 15% = 270 Kcal □ 30 g
 Cộng = 1800 Kcal/ngày

Nếu bệnh nhân trong tình trạng béo phì, cần giảm số calo xuống 1600 calo/ngày.

Những thức ăn nên dùng:

- Rau cải, rau muống, rau dền, dưa chuột, dưa gang, xà lách, mướp, mùng tơi, rau đay, bí xanh, giá đỗ.
- Cam, bưởi, quýt, mận, đào.
- Thịt bò, thịt gà, thịt lợn nạc.
- Cá nạc, cá ít mỡ.
- Sữa đậu nành, tào phớ, đậu phụ, tương.
- Gạo tẻ, bánh mì, khoai các loại.

Những thức ăn cần hạn chế:

- Đường, bánh, kẹo.
- Sữa đặc có đường, sữa bột toàn phần.
- Trứng các loại.
- Phủ tạng gia súc (óc, tim, gan, lòng, bồ dục)
- Thịt mỡ.
- Mỡ các loại.
- Bơ, phomat, socola

Bảng 4.6. Mẫu thực đơn cho bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid máu

<i>Giờ ăn</i>	<i>Thứ 2 + thứ 5</i>	<i>Thứ 3 + thứ 6 + Chủ nhật</i>	<i>Thứ 4 + thứ 7</i>
---------------	----------------------	-------------------------------------	----------------------

7h	Sữa chua đậu tương 250ml (25g đậu tương, 10g đường)	Sữa chua đậu tương 250ml (như bên)	Sữa chua đậu tương 250 ml (như trên)
11h	- Cơm gạo tẻ 150g - Đậu phụ om Đậu phụ 100g Dầu thực vật 10g	- Cơm gạo tẻ 150g - Xa lát Dưa chuột 300g Giá đỗ	- Cơm gạo tẻ 150g - Rau cải luộc 200g - Thịt lợn rim - Thịt sấn 30g - Mắm 5g
14h	Cam 1 quả 200g	Chuối tiêu 2 quả 150g	Chuối hoặc đu đủ 150g
17h	- Cơm gạo tẻ 150g - Tôm rang Tôm 50g Dầu 5g - Canh rau cải: rau 100g		

Năng lượng	: 1700 - 1800 Kcal	
Đạm	: 60 - 70 Kcal từ đạm	14%
Chất béo	: 25 - 30 Kcal từ béo	15%
Bột đường	: 300 Kcal từ bột đường	71%

Bảng 4.7. Bảng hàm lượng cholestorol trong một số thực phẩm (mg/100g)

<i>Thịt lợn</i>	<i>Thủy, hải sản</i>
-----------------	----------------------

Thịt nạc	60	Tép	150
Sườn	105	Tôm hùm	205
Mỡ	126	Cua	145
<i>Thịt bò</i>		Cá hồi	60
Thịt nạc	60	Cá bơn	50
Thịt ít mỡ	95	Sò	280 - 470
Mỡ	125	Dầu gan cá	500
Dạ dày	150		
Tim	145		
Gan	320		
Bò đực	400		
Óc	400		
<i>Gia cầm</i>		<i>Thực phẩm chứa ít hoặc không có cholesterol</i>	
Thịt gà nạc	90	Ngũ cốc	
Thịt vịt	70	Cà phê, chè	
Thịt gà tây	110	Trái cây	
Chim bồ câu	110	Rau	
Trứng gà toàn phần		Dầu thực vật	

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa (2010)*, trang 1-5.
2. Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thủy (2008), *Rối loạn lipid máu*, Giáo trình sau đại học chuyên ngành Nội tiết-chuyển hóa, trang 246-303.
3. Williams textbook of endocrinology (10th Edition), *Disorders of lipid metabolism*, Section 8, pp 1642-1706.
4. Harrison's (18th Edition), *Endocrinology and Metabolic*, Part 16, chapter 356.